

大量飲酒時および Disulfiram 治療時の血中 アセトアルデヒド濃度と脳波所見ならびに 臨床症状について

昭和34年3月23日 受付

信州大学医学部薬理学教室

赤 羽 治 郎 三 谷 千 里
横 川 米 司 薄 井 克 介

Blood Acetaldehyde Level, Electroencephalogram and Clinical Symptoms in the Acute Alcoholic Intoxicated and Disulfiram Treated Patients

Jiro Akabane, Chisato Mitani, Yoneji Yokokawa and
Katsusuke Usui

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. J. Akabane)

I 緒 言

1945年に Jacobsen^①らにより端を発した Disulfiram は、その嫌酒効果の故に慢性アルコール中毒治療薬として広く用いられるようになった。しかし当初 Disulfiram の応用はしばしば激しい所謂 Disulfiram-Alcohol 反応を呈したが、今日の如く安全な使用法が確立されたのは多くの研究業績の結果である。Disulfiram は Alcohol 酸化の第二段階を抑制して、血中 Acetaldehyde の増量を来すことは己に明かである。Disulfiram-Alcohol 反応のメカニズムに関しては諸説があるが、特に Jacobsen 一派の Acetaldehyde 醜が注目された^{②③}。著者らの一人は Acetaldehyde の薬理について実験研究を行い、その心臓血管作用から Acetaldehyde 醜に一つの根拠をあたえようと試みた^④。今回は Disulfiram を服用せんとする患者について、その前後に Alcohol 飲用実験を行い、Alcohol, Acetaldehyde 血中濃度の測定、ECG, EEG, 臨床症状の観察等を行って、二三の知見を得たので報告する。

II 実験方法

第 I 例は大酒癖を有する27才の男子について、25% 焼酎の比較的大量の単独飲用実験と Disulfiram 服用後焼酎飲用実験を行った。第 II 例は、病的酩酊症である43才の農夫について、Disulfiram 服用前と服用後に各々等量の焼酎を飲用せしめた。Disulfiram は大内新興化学工業社製の“Nocbin”を使用し、第 I 例は 0.7g/day を10日間服用せしめ、第 II 例では 1g/day を

3日間服用せしめた。

実験は静かな部屋をえらび、被験者はベットに仰臥位となり、なるべく安静を保たしめた。

1) ECG および EEG の測定: 三栄測器社製万能記録装置(203型)を用い、ECG は肢誘導により、EEG は主に右側の双極誘導により時間的に測定した。

2) 血中 Alcohol 濃度: Newman の方法により測定した。

3) 血中 Acetaldehyde 濃度: Stotz の方法により測定した。

4) 臨床症状: 血圧・脈搏数・呼吸数・体温(口中にて 1^m 間計温)等を測定し、皮膚表在血管拡張・頭痛・嘔気等について検査した。

III 実験成績

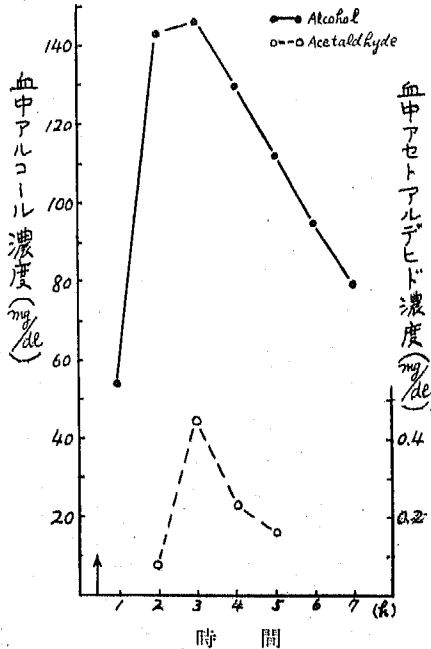
第 I 例: W. Y. 27才, 男, 土工, 大酒癖。

1年間に数回にわたり、主に焼酎による大酒を飲み、死亡してしまうかと家人が恐れる程泥酔するという。体格は中等度。筋肉質。胸部、腹部とも異常を認めない。血圧 118/80mmHg 尿は蛋白(-), 糖(-), ウロビリノーゲン正常。

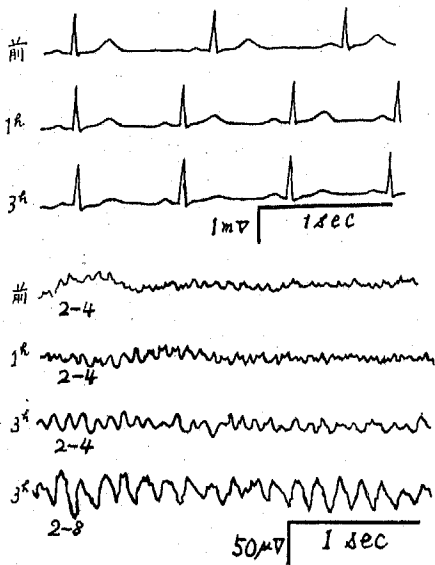
i) 飲酒実験

25% 焼酎 540cc を約 40^m 間に飲用した。血中 Alcohol 濃度は 3^h 後 145mg/dl に達し、直線的に減少したが、7^h 後なお 80mg/dl であった。血中 Acetaldehyde 濃度は 3^h 後 0.45mg/dl の最高値を示した(第 1 図)。ECG の変化は R-R の短縮と T 波の低下であるが、3^h 後に最も著明であった。また EEG には 3^h 後

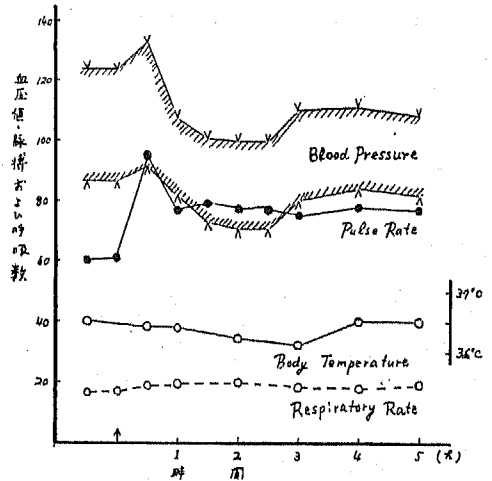
前頭一側頭誘導に5~7 cycleの徐波を認めた(第2図)。血圧は一過性上昇後約20mmHgの下降を示し、脈搏数も20~30/mの増加を示し、呼吸数の軽度増加、体温は3h後0.4°Cの下降が認められた(第3



第1図 W. Y. 27才, 男
焼酎 540cc 飲用時の血中 Alcohol 並びに
血中 Acetaldehyde 濃度



第2図 同上
ECG 並びに EEG (ECG は II 誘導)

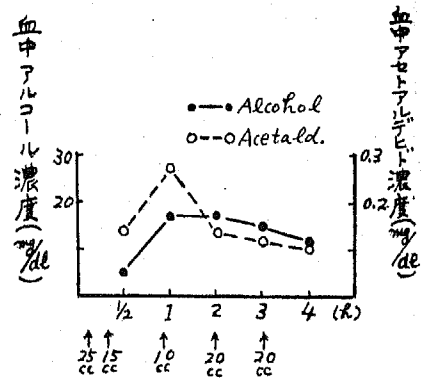


第3図 左下と同じ
血圧・脈搏数・呼吸数・体温

図)。顔面・頸部等の潮紅は飲酒後1hに明らかであったが、酒量に比して軽度で、嘔気は訴へず、4h後軽い睡気を訴へたのみであった。

ii) Disulfiram 服用後飲酒実験

25%焼酎 90cc を数回に分け飲用した。血中 Alcohol 濃度は 20mg/dl 以下に止つたが、血中 Acetaldehyde 濃度は飲用しはじめてから1h後0.28mg/dlに達した(第4図) ECGは1h後最も著明な R-R 短縮と ST 下降を伴ふ T 波の低下を示した。これは3h後にはほとんど回復した。EEG には特別な所見はなく、3h後傾眠時に a 波の抑制が認められたのみであった(第5図)。血圧は一過性の上昇につき1h後には20



第4図 W. Y. 27才, 男
Disulfiram 0.7/day 10日間服用後焼酎 90cc 飲用時の血中 Alcohol 並びに血中 Acetaldehyde 濃度

mmHgの下降を示し、その際の脈搏数は120/mに達した。呼吸数は飲酒前16より24に増加し、体温は漸次0.5°Cの下降を示した(第6図)。焼酎はいつもに比してきわめて不味で、にが味が強く感じられ、いやいやながら飲用した。顔面・頸部の皮膚血管拡張は飲用後10^mより認められ、30^m~1hに最高調となり、漸次消退した。最後の20cc飲用後軽い嘔気と胃部のやけ

るような感じを訴へた。

第II例: K. U. 43才, 男, 農夫, 病的酩酊。

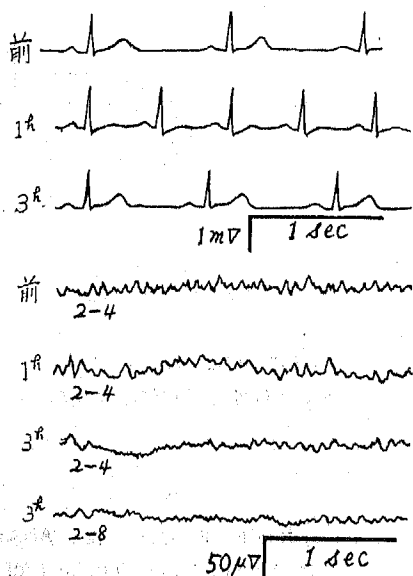
ほんの一杯飲むつもりが、飲み出すとやめられず乱酔し乱暴な行為が多く、そのため家業にも影響した。4年前当教室を訪れ、Disulfiramを服用するようになったが、禁酒はときどき破られ、今回も約1年間休薬していたが、家人の説得と本人の自覚により再びDisulfiramによる治療を決意して当教室を訪れた。体格中等度。顔面稍々浮腫状で、軽い構音障害がある。胸部には異常なく、肝は1横指触れる。尿は蛋白(-), 糖(-), ウロビリノーゲン(++)。血圧120/90。

i) 飲酒実験

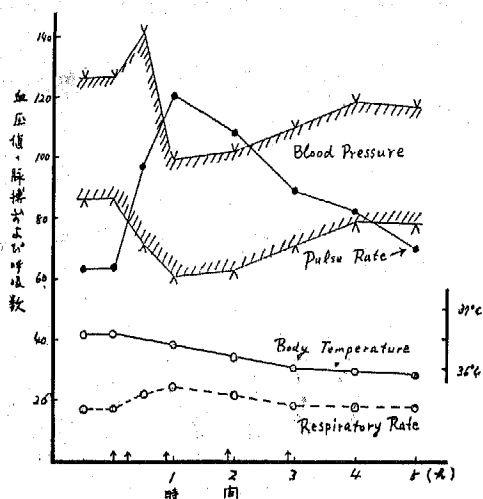
25%焼酎100ccを飲用した。血中 Alcohol 濃度は1h後38mg/dlで低値にとどまり、以後直線的に下降し4h後には10mg/dlであった。血中 Acetaldehyde 濃度は1h後0.28mg/dlをピークとして、Alcohol 曲線と平行的に下降した(第7図)。血圧・脈搏数は飲用直後一過性の増加を示したのみで、呼吸数・体温にも著変を示さなかつた(第8図)。

ii) Disulfiram 服用後飲酒実験

25%焼酎100ccを10^m間に飲用した。血中 Alcohol 濃度は1h後27mg/dlをピークとして直線的に下降したが、血中 Acetaldehyde 濃度は2h後0.47mg/dlを記録し、3h後も0.28mg/dlであった(第9図)。ECGの変化は1h~2h後に最も著明で、R-Rの短縮、T波の扁平化、R電圧の低下等が認められた。3h後にもT波の軽度低下が認められた。EEGは2h後にα波は低電圧、中間的速波(14~18cycle)に変じた(第10図)。血圧・脈搏数・呼吸数の変化は1h後に最も著明で、3h後に回復した。体温は0.3°Cの下降を示したにとどまった。皮膚血管の拡張は、飲用後20^mより著明となり、顔面・頸部・前胸部は著しい潮紅を示した。単独飲用時に比較して、焼酎は非常に不味で苦味を訴へた。1h以後に胃部のやける感じが強く、嘔気を訴へた(第11図)。



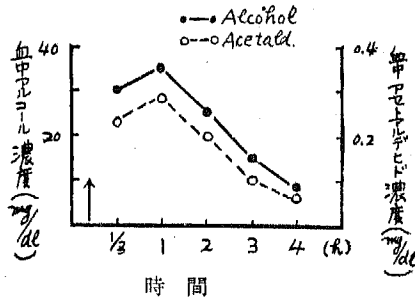
第5図 同上
ECG並びにEEG (ECGはII誘導)



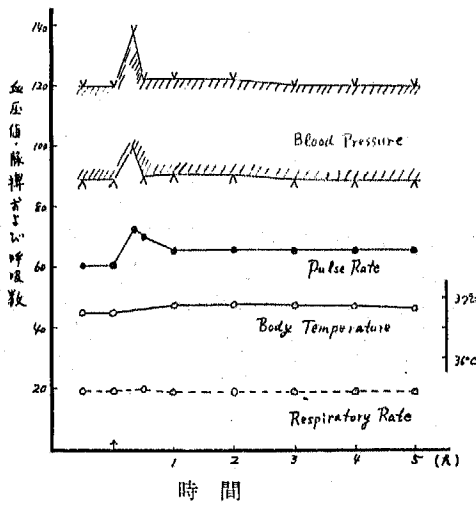
第6図 同上
血圧・脈搏数・呼吸数・体温

IV 考 按

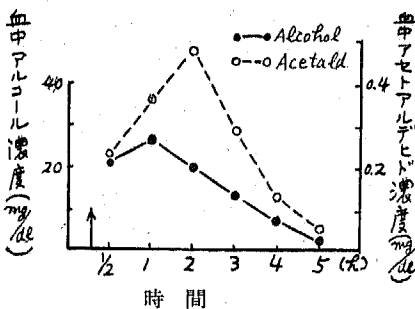
第I例について: 540ccの焼酎飲用により生じた臨床症状は、3h後の血中 Alcohol 並びに Acetaldehyde 濃度のピークに一致して強く発現した。この際の血中 Acetaldehyde 濃度は0.45mg/dlと相当高値に達した。一方 Disulfiram 服用後 Alcohol 飲用実験では、その量はわずか90ccを分割飲用したにもかかわらず、1h後において前者に勝る臨床症状を発現した。この際の血中 Alcohol 濃度は20mg/dlを超えない低値にとどまったが、血中 Acetaldehyde 濃度は0.28mg/dl



第7図 K. U. 43才, 男
焼酎 100cc 飲用時の血中 Alcohol 並びに血中 Acetaldehyde 濃度

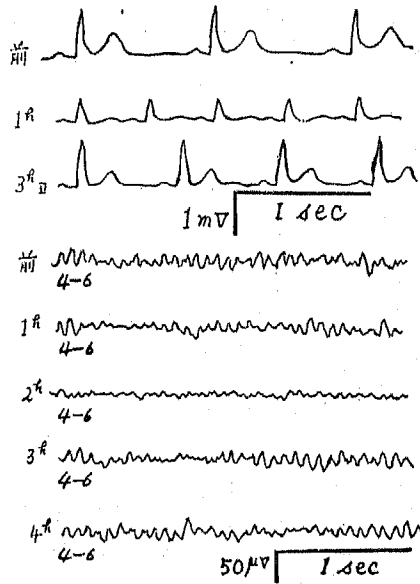


第8図 同上
血圧・脈搏・数呼吸数・体温

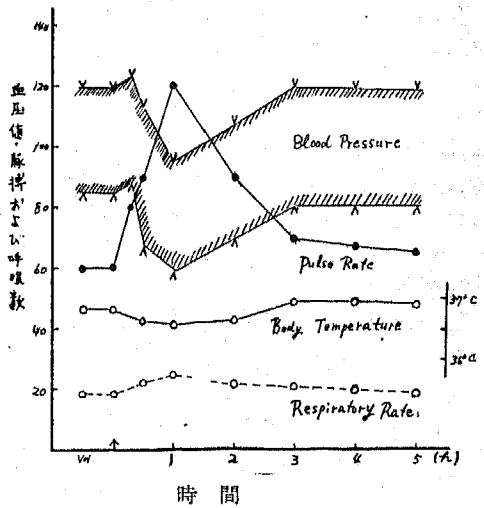


第9図 K. U. 43才, 男
Disulfiram 1.0g/day 3日間服用後焼酎 100cc 飲用時の Alcohol 血中並びに血中 Acetaldehyde 濃度

に達した。この Acetaldehyde の比較的増量は Disulfiram の Alcohol 代謝第二段階抑制作用によるもので



第10図 左下に同じ
ECG 並びに EEG (ECG は II 誘導)
(EEG は頭頂-後頭誘導)



第11図 同上
血圧・脈搏数・呼吸数・体温

あり、この場合、血中 Alcohol 濃度はきわめて低値であることから、これら臨床症状や ECG の変化は Acetaldehyde によるものであると推察される。しかし単独飲用時において、血中 Alcohol 並びに Acetaldehyde 濃度はともに Disulfiram-Alcohol 時のそれ以上であつたにもかかわらず、何故に臨床症状がより激しくなかつ

たかという疑問を検討しなくてはならない。Hald ⑥は Alcohol は Acetaldehyde によるウツギの呼吸数増加反応を抑制すると述べた。そして血中の Alcohol は Acetaldehyde の作用を或程度抑制し、高濃度の Alcohol が Acetaldehyde により生ずる症状を覆いかくすであろうという仮説を支持した。この仮説に従うならば、本例の Alcohol 単独飲用時では Acetaldehyde の作用は高い血中 Alcohol により或程度覆いかくされたのであり、Disulfiram-Alcohol 時では血中 Alcohol が低値であつたために、Acetaldehyde の作用が表面に強く現はれたものと説明できる。この両者の臨床症状は、血圧下降・脈搏数呼吸数の増加・ECG の T 波低下等であり、本質的に同一のものであつたこともこれらの諸点から理解される。

第Ⅱ例について：Alcohol 単独飲用時には殆んど認むべき症状を発現しなかつたが、Disulfiram 服用後等量の Alcohol を飲用して著明な臨床症状を発現した。血中濃度曲線より比較すると、Alcohol はほぼ同程度であつたが、Acetaldehyde は Disulfiram-Alcohol 時には約 2 倍に増量した。Alcohol 単独飲用時の血中 Acetaldehyde 濃度は第Ⅰ例の Disulfiram-Alcohol 時にほぼ等しいにかかわらず、症状発現をみなかつたことは、やはり第Ⅰ例の Alcohol 単独飲用時におけること同様に Alcohol の作用が Acetaldehyde の作用を抑制したためと思われるが、或は血中 Alcohol 濃度は第Ⅰ例のそれに比較してはるかに低いので Acetaldehyde の作用を抑制することはできず、むしろ Acetaldehyde にたいする反応の個体差によると思われる。Alcohol-Disulfiram 時の症状は第Ⅰ例におけると同様の説明ができよう。

EEG の変化は第Ⅰ例の 540cc Alcohol 飲用時に血中 Alcohol 濃度のピークに一致して徐波がみられた。第Ⅱ例の Disulfiram-Alcohol 時には血中 Acetaldehyde 濃度のピークに一致して低電圧、中間的速波があらわれたが、これは Acetaldehyde の興奮作用をしめすものと思われる。これに反して、前者の徐波は Alcohol の抑制作用をしめすものと思われる。桑名⑥は Alcohol 中毒時にも Disulfiram-Alcohol 時においても脳波は抑制されると述べている。体温は軽度ながら両者とも低下の傾向を示した。

Ⅴ むすび

Disulfiram を服用せんとする患者 2 名について、その服用前後に Alcohol の飲用実験を行い、血中 Alcohol 並びに Acetaldehyde 濃度の測定、ECG・EEG・血圧・脈搏数・呼吸数等の緒検査を行つた。

1) 焼酎 540cc 単独飲用により、3^h 後血中 Alcohol は 145mg/dl、血中 Acetaldehyde は 0.44mg/dl に達した。

2) Disulfiram の服用はそれ自体とくに作用を發しなかつたが、Alcohol を併用すると著明な臨床症状を發現し、血中 Acetaldehyde の増量をきたした。

3) 大量飲酒時と Disulfiram-Alcohol 時の臨床症状は、本質的に同一のものと思はれる。

4) 高濃度の血中 Alcohol は血中に増量した Acetaldehyde の薬理作用發現にたいし抑制的に働くものと思はれる。

5) Alcohol 大量飲用の一例において、EEG に徐波を認め、Disulfiram-Alcohol 投与の一例では低電圧、中間的速波を示した。

文 献

- ① Jacobsen, E., Martensen-Larsen, O.; J. A. M. A., 139; 918, 1949. ② Hald, J., Jacobsen, E., Larsen, V.; Acta pharmacol. et toxicol., 5: 179, 1949. ③ Hald, J., Jacobsen, E.; Ibid., 4: 305, 1948. ④ 横川; 信州医誌, 8: 255, 1959. ⑤ Hald, J., Jacobsen, E., Larsen, V.; Acta pharmacol. et toxicol. 8: 164, 1952. from. Abst. Quart. J. St. Alc., 14: 97, 1953. ⑥ 桑名; 日薬理誌, 52: 133, 1956. ⑦ 赤羽・伊古美・中西・横川; 日本医事新報, 印刷中。